



REC'D 17 DEC 2004  
WIPO PCT

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 12 OCT. 2004

#### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété Industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE



26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété Intellectuelle - Livre VI

### REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Important! Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /190500

REMISE DES PIÈCES		Réservé à l'INPI	
DATE	9 OCT 2003		
LIEU	75 INPI PARIS		
N° D'ENREGISTREMENT	0311838		
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI			
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	09 OCT. 2003		
Vos références pour ce dossier (facultatif) 34851/FR			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>			
Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>			
Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>			
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale <input type="checkbox"/>		N°	Date <input type="text" value="  /  /  "/>
		N°	Date <input type="text" value="  /  /  "/>
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale <input type="checkbox"/>		N°	Date <input type="text" value="  /  /  "/>
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
PROCEDE DE PREPARATION IN SITU DE COMPOSES CHIRIAUX DERIVES DE COMPLEXES D'OXAZABOROLIDINE-BORANE UTILES DANS LES REACTIONS DE REDUCTION ASYMETRIQUE			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text" value="  /  /  "/> N°	
		Pays ou organisation Date <input type="text" value="  /  /  "/> N°	
		Pays ou organisation Date <input type="text" value="  /  /  "/> N°	
		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		PPG-SIPSY	
Prénoms			
Forme juridique		S.C.A.	
N° SIREN		. . . . .	
Code APE-NAF		. . .	
Adresse	Rue	Z.I. La Croix Cadeau BP 79	
	Code postal et ville	49242	AVRILLE Cedex
Pays		France	
Nationalité		France	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

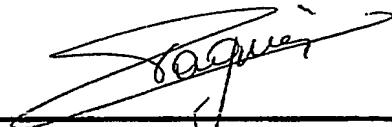
**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES	
DATE <b>9 OCT 2003</b>	
LIEU <b>75 INPI PARIS</b>	
N° D'ENREGISTREMENT <b>0311838</b>	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

Réserve à l'INPI

DB 540 W /190600

<b>Vos références pour ce dossier : (facultatif)</b>		34851/FR
<b>6 MANDATAIRE</b>		
Nom		BREESE
Prénom		Pierre
Cabinet ou Société		BREESE-MAJEROWICZ
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	3 avenue de l'Opéra
	Code postal et ville	75001 Paris
N° de téléphone (facultatif)		01 47 03 67 77
N° de télécopie (facultatif)		01 47 03 67 78
Adresse électronique (facultatif)		office@breese.fr
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		
		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention ( <i>joindre un avis de non-imposition</i> ) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt ( <i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i> ):
<b>Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes</b>		
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) BREESE Pierre 921038		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> 

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

PROCEDE DE PREPARATION IN SITU DE COMPOSES CHIRaux DERIVES DE COMPLEXES D'OXAZABOROLIDINE-BORANE UTILES DANS LES REACTIONS DE REDUCTION ASYMETRIQUE.

5 La présente invention a pour objet la mise en œuvre d'un nouveau procédé de préparation in situ de composés chiraux dérivés d'oxazaborolidine-borane complexes, utilisés comme catalyseurs dans les réactions de réduction de cétones prochirales pour la synthèse d'alcools chiraux.

10 On connaît dans l'art antérieur, décrit par l'auteur Spehar A. and coll. dans l'article « J.Org.Chem., 1969, 34(12), p 3923-3926 », un procédé de génération de borane in situ, à partir des réactifs tels que le borohydrure de sodium 15 (NaBH4) et le dimethylsulfate (Me2SO4), dans la mise en œuvre d'une réaction d'hydroboration d'alcènes pour la préparation d'alcool.

20 Ce même procédé de génération de borane in situ évoqué par les auteurs Abiko A. et Masamune S. dans l'article « Tetrahedron Letters, 1992, 33(38), p 5517-5518 », a également été mis en œuvre dans une réaction de réduction de dérivés d'amino-acide pour la synthèse d'amino-alcool.

25 Plus récemment, l'auteur Periasamy M. a publié dans la revue

30 « ACS Symposium Series, 2001, 783 (organoborane for syntheses), p 65-78 », à partir des réactifs tels que le borohydrure de sodium (NaBH4) et l'iode (I2), la préparation in situ de complexes borane-base de Lewis et de composés chiraux dérivés d'oxazaborolidines, ces derniers étant des catalyseurs de choix dans les réductions asymétriques de cétones prochirales.

35 Le facteur limitant de ce dernier procédé, est l'utilisation de l'iode en milieu industriel car d'un point de vue environnement de travail, sa manipulation n'est pas envisageable sans de lourds investissements financiers.

La demanderesse a mis au point un procédé industriel de préparation *in situ* de complexes borane-base de Lewis et de composés chiraux dérivés de complexes oxazaborolidine-borane, en s'affranchissant du problème de la manipulation de l'iode. Ces composés chiraux dérivés de complexes d'oxazaborolidines-boranes sont connus pour leur performance stéréosélective lorsqu'ils sont mis en œuvre dans des procédés de réduction.

L'invention a donc pour objet un procédé de préparation *in situ* de composés chiraux dérivés de complexes d'oxazaborolidine-borane, utilisés comme catalyseurs dans les réactions de réduction pour la synthèse d'alcools ou d'amines optiquement actifs, caractérisé en ce que :

à une suspension de borohydrure de métal défini par la formule (I),

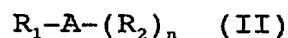


dans laquelle :

M représente notamment un ion sodium, potassium, lithium, zinc et de préférence un ion sodium,

on additionne

a) une base de Lewis de formule générale (II) ci-dessous :



dans laquelle

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents représentent un alkyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué, un aryle éventuellement substitué, un alkyl aryle, un cycloalkyle en C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> ;

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble une chaîne alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un carbocycle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> éventuellement substitué ;

n est égal à 1 ou 2 ;

et A représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou de phosphore.

5 Suivant des modes de réalisation particuliers de l'invention, le composé de formule (II) est un éther linéaire ou cyclique, de préférence le tetrahydrofurane ou le tetrahydropyrane ; une amine secondaire ou tertiaire, de préférence la N,N-diméthylamine, la N,N-diéthylamine, l'aniline, la N,N-diéthylaniline, ou la N,N-éthyl-10 isopropylaniline ; un thioether linéaire ou cyclique, de préférence le diméthylsulfure ; un amino-ether, de préférence la morpholine ; une phosphine, de préférence la triphénylphosphine.

15 Suivant un mode préféré de l'invention, le composé de formule (II) est la N,N-diéthylaniline (DEA).

b) un ester d'acide inorganique de formule générale : (III) ci-dessous :

20  $R_3-X$  (III)

dans laquelle,

X représente un groupe sulfonyloxyester ( $-OS(O)2OR_4$ ) ; un sulfonate ( $-OS(O)R_5$ ) ; un sulfinate ( $-OS(O)OR_5$ )

25  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont identiques ou différents et représentent un alkyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un atome d'halogène, un aryle, un hétérocycle, un hétéroaryle, un groupe alkoxy, un groupe alkylthio, un groupe alkyl aryle, un cycloalkyle en  $C_4-C_7$  ; ou

30  $R_4$  et  $R_5$  représentent ensemble une chaîne alkyle  $C_1-C_7$  ; un carbocycle en  $C_1-C_7$  éventuellement substitué.

35 Suivant des modes de réalisation particuliers de l'invention, le composé de formule générale (III) est un dialkylsulfate, un acide sulfurique bis-aryloxyalkylester, un bisalkyloxysulfonyloxyalkane, un dioxathiolanedioxide.

Suivant un mode préféré de l'invention, le composé de formule générale (III) est le dimethylsulfate ( $Me_2SO_4$ ).

5 Selon une réalisation avantageuse du procédé, les quantités de base de Lewis et d'ester inorganique sont comprises entre 1 et 2 équivalents par rapport au borohydure métallique.

Suivant un mode préféré de l'invention, les quantités de DEA et de  $(\text{Me}_2\text{SO}_4)$  choisies sont de 1.05 équivalent par rapport au  $\text{NaBH}_4$ .

10 Le solvant utilisé est un solvant aprotique usuel.

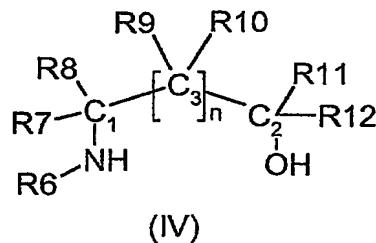
La mise en contact des composés (I), (II) et (III) s'effectue à une température comprise entre 0°C et 75°C.

15 Enfin, l'ordre d'addition des composés de formules (I), (II) et (III) est cité à titre indicatif non limitatif.

Le milieu réactionnel ainsi obtenu est maintenu, sous agitation, à une température ambiante, pendant une durée comprise entre 0.5 et 4 heures.

20 On forme ainsi un complexe borane-base de Lewis en solution, auquel on additionne un amino-alcool optiquement actif de formule générale (IV) ci-dessous :

25



dans laquelle,

30  $\text{R}_6$  est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié inférieure en  $\text{C}_{1-8}$ , de préférence un méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en  $\text{C}_{1-15}$

de préférence un benzyle, un phénylethyle, un méthylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en  $C_{1-5}$ , du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, 5 ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy ;

10  $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$  et  $R_{12}$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène, des radicaux organiques tel qu'un groupement alkyle inférieur en  $C_{1-8}$  notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupement aryle en  $C_{6-12}$  notamment du type phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupement arylalkyle en  $C_{7-12}$  notamment du type benzyle, phénylethyle, un méthylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitué par un alkyle en  $C_{1-5}$  ou un tel que cités précédemment, à condition que  $R_6$  et  $R_7$  soient 15 différents.

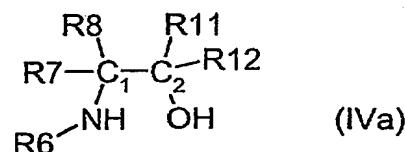
20  $R_6$  et  $R_7$ , ou  $R_7$  et  $R_{11}$ , ou  $R_8$  et  $R_9$ , ou  $R_{10}$  et  $R_{11}$ , peuvent ensemble former un groupe alkylène inférieur en  $C_{3-6}$  optionnellement substitué, de préférence un groupe méthylene, diméthylène, triméthylène, tetraméthylène.

25  $R_8R_9$  peuvent ensemble former un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique de préférence un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phényléneméthylène, o-phénylenediméthylène.

$n$  est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

$C_1$  ou  $C_3$  représentent un atome de carbone asymétrique.

30 Lorsque  $n$  est égal à zéro, des composés de formule (IV) préférés sont les bêta-aminoalcool optiquement actifs de formule générale (IVa),



dans laquelle,

R<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié inférieure en C<sub>1-8</sub> et de préférence un méthyle, un éthyle, un groupe n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en C<sub>1-15</sub> comme par exemple, un benzyle, un phénylethyle, un méthylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en C<sub>1-5</sub> notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy.

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>11</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur en C<sub>1-8</sub> notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupe aryle en C<sub>6-12</sub> comme par exemple phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en C<sub>7-12</sub>, de préférence un benzyle, un phenylethyle, un méthylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitué à la condition que R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> soient différents.

R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> peuvent former ensemble un groupe alkylène en C<sub>1-6</sub> optionnellement substitué comme par exemples un méthylène, diméthylène, triméthylène, tétraméthylène

R<sub>8</sub> et R<sub>11</sub> peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique comme par exemple un triméthylène, tétraméthylène, pentaméthylène, o-phenyleneméthylène, o-phenylenediméthylène et C<sub>1</sub> représente un atome de carbone asymétrique.

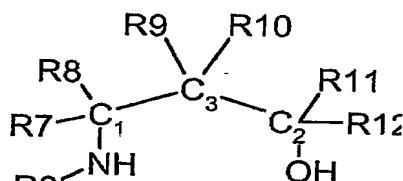
Les composés de formule (IVa) optiquement actifs désignés ci-après, selon une nomenclature usuellement utilisés, sont des modes de réalisation préférés de l'invention :

norephedrine ; ephedrine ; 2-amino-1-(2,5-dimethylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2,5-diethoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2,5-dipropoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-

methoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-ethoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-propoxyphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-methylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-ethoxy-5-methylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2,4-dimethylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(1-naphthyl)-1-propanol ; 2-amino-1-(2-naphthyl)-1-propanol ; 2-amino-1,2-diphenylethanol ; 2-amino-1,1-diphenyl-1-propanol ; 2-amino-1,1-diphenyl-3-methyl-1-butanol ; 2-amino-1,1-diphenyl-4-methyl-1-propanol ; 2-amino-3-methyl-1-butanol ; 2-amino-4-methyl-1-pentanol ; 2-amino-1-propanol ; 2-amino-3-phenyl-1-propanol ; 2-amino-2-phenyl-1-ethanol ; 2-pyrrolidinemethanol ;  $\alpha,\alpha$ -diphenyl-2-pyrrolidinemethanol ; 2-piperidinemethanol ;  $\alpha,\alpha$ -diphenyl-2-piperidinemethanol ; 2-aziridinemethanol ;  $\alpha,\alpha$ -diphenyl-2-aziridinemethanol ; 2-azetidinemethanol ;  $\alpha,\alpha$ -diphenyl-2-azetidinemethanol ; 2-aminocyclopenta-1-ol ; 2-aminocyclohexan-1-ol ; 1-aminoindan-2-ol ; 3-amino-2-hydroxybornane ;

Le composé  $\alpha,\alpha$ -diphenylpyrrolidinemethanol optiquement actif est particulièrement préféré.

Lorsque n est égal à 1, des composés de formule (IV) préférés sont des gamma-aminoalcools optiquement actifs de formule (IVb),



(IVb)

30

dans laquelle,

R<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié inférieure en C<sub>1-8</sub> du type notamment méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en C<sub>1-15</sub> comme par exemple, un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en C<sub>1-5</sub> du type notamment méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy.

10

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieure en C<sub>1-8</sub> notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupe aryle en C<sub>6-12</sub> notamment phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en C<sub>7-12</sub> notamment un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitué à la condition que R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> soient différents.

20

R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> peuvent former ensemble un groupe alkylène inférieur en C<sub>3-6</sub> optionnellement substitué et notamment un méthylène, diméthylène, triméthylène, tétraméthylène.

25

R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub> ou R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> ou R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique notamment un triméthylène, tétraméthylène, pentaméthylène, o-phenyleneméthylène, o-phenylenediméthylène et C<sub>1</sub> représente un atome de carbone asymétrique.

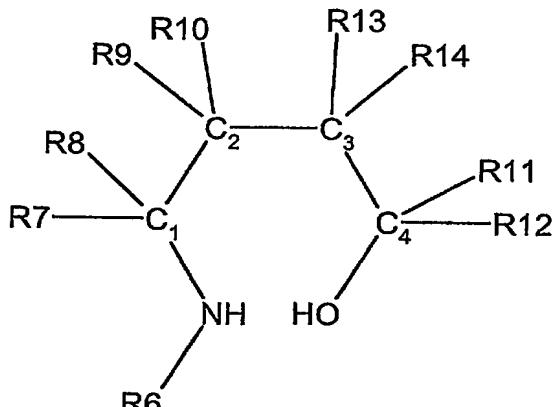
30

Les gamma-amino-alcool optiquement actifs, désignés ci-après selon une nomenclature usuellement utilisés, sont des modes de réalisation particuliers de l'invention :

β,β-diphenyl-2-pyrrolidineethanol; β,β-di(t-butyl)-2-piperidineethanol; 2-phenyl-4-hydroxypiperidine.

Lorsque  $n$  est égal à 2, des composés de formule (IV) préférés sont des dérivés d'un delta-aminoalcool optiquement actif de formule (IVc),

5



(IVc)

dans laquelle,

10 R<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C<sub>1-8</sub> et notamment un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en C<sub>1-15</sub> et notamment un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en C<sub>1-5</sub> et notamment un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy.

20 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> et R<sub>14</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieure en C<sub>1-8</sub> et notamment un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupe aryle en C<sub>6-12</sub> et notamment un groupe phenyle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en C<sub>7-12</sub> comme par exemple, un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle

25

pouvant être substitués par un alkyle en  $C_{1-5}$  ou un tel que cités précédemment, à condition que  $R_7$  et  $R_8$  soient différents.

5  $R_6$  et  $R_7$  peuvent former ensemble un groupe alkylène inférieur en  $C_{3-6}$  optionnellement substitué et notamment un groupe un méthylène, diméthylène, triméthylène, tétraméthylène.

10  $R_9$  et  $R_8$  peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique comme par exemple un triméthylène, tétraméthylène, pentaméthylène, o-phenyleneméthylène, o-phenylenediméthylène.

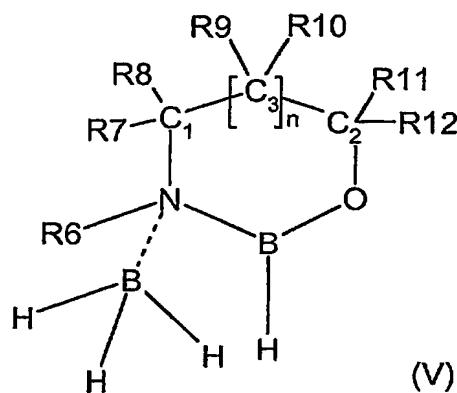
15 Le composé bêta-aminoalcool optiquement actif de formule (IV), peut être en solution ou non, pour autant que le solvant puisse solubiliser le produit et qu'il n'affecte pas la réaction.

20 L'addition des composés de formule (IV) s'effectue à une température comprise entre 0°C et 75°C, et le milieu réactionnel est maintenu à cette température, sous agitation, pendant une durée comprise entre 0,5 et 4 heures.

25 Selon une réalisation avantageuse du procédé, la quantité du composé dérivé d'un bêta-aminoalcool optiquement actif de formule (IV) est comprise entre 0,005 et 0,2 équivalent par rapport au borohydrure métallique, de préférence 0,008 équivalent.

30 Suivant un mode de réalisation préféré de l'invention, le dérivé de bêta-aminoalcool est le  $\alpha, \alpha$ -diphenylpyrrolidineméthanol optiquement actif, et il en est ajouté 0,008 équivalent par rapport au  $NaBH_4$ .

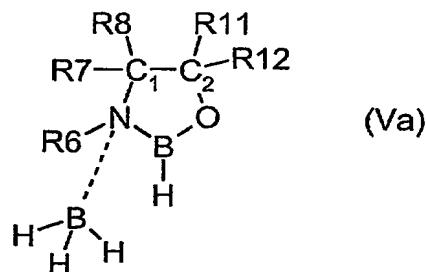
35 Selon le procédé de la Demanderesse, les complexes ainsi préparés *in situ*, sont des composés chiraux de formule (V),



5 dans laquelle,

$R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$  et  $n$  ont les mêmes définitions que dans la formule (IV).

10 Lorsque  $n$  est égal à 0, les composés préférés sont des complexes oxazaborolidine-Borane optiquement actifs de formule (Va),

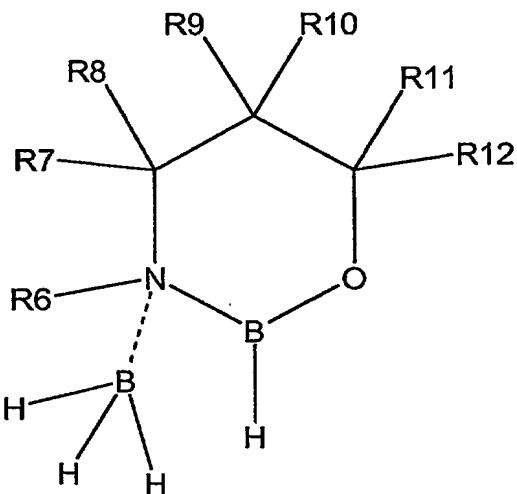


15 dans laquelle,

$R_6, R_7, R_8, R_{11}, R_{12}$  et  $C_1$  ont les mêmes définitions que dans la formule (IV).

L'étoile représente un carbone asymétrique.

20 Lorsque  $n$  est égal à 1, les composés préférés sont des complexes oxazaborine-Borane optiquement actif de formule (Vb),

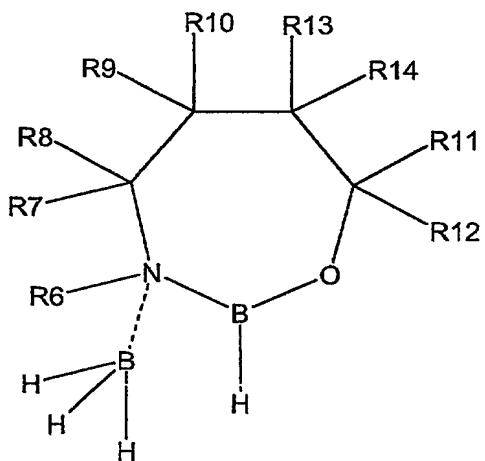


(Vb)

5 dans laquelle,

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> ont les mêmes définitions que dans la formule (IVb).

10 Lorsque n est égal à 2, les composés de l'invention sont des complexes oxazaborepine-Borane optiquement actif de formule générale (Vc) ci-dessous :

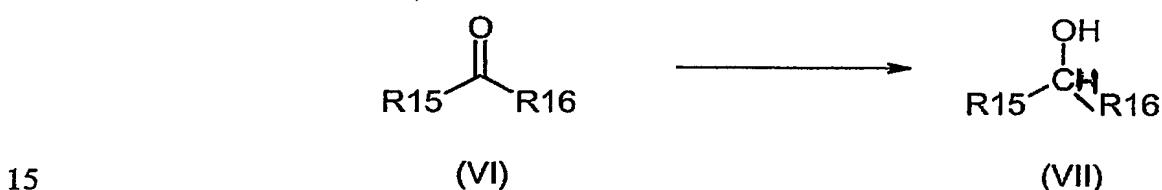


(Vc)

$R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$  et  $R_{14}$  ont les mêmes définitions que dans la formule (IVc).

5 Les composés de formule (V) ainsi obtenus sont préparés in situ et utilisés tels quels, comme catalyseurs, dans les réactions de réduction asymétrique pour la synthèse d'alcools chiraux ou pour la synthèse d'amines chirales.

10 En particulier, le complexe de formule (V) préparé in situ, est utilisé pour réduire les cétones prochirales de formule générale (VI) en alcools optiquement actifs correspondants de formule générale (VII).



Les composés de formules (VI) et (VII) sont définis comme suit :

20  $R_{15}$  et  $R_{16}$  sont différents,  $R_{15}$  et  $R_{16}$  sont inertes à la réduction et sont des radicaux organiques éventuellement substitués, peuvent ensemble former un cycle saturé ou non.

25 A titre indicatif non limitatif les cétones prochirales, pouvant être réduite par le complexe formé in situ selon l'invention sont, selon une nomenclature usuellement utilisée :

Parmi les aryles cétones :

30 acetophenone ; propiophenone ; butyrophenone ; 1-acetonaphthone ; 2-acetonaphthone ; o-methoxyacetophenone ; o-ethoxyacetophenone ; o-propoxyacetophenone ; o-benzyloxyacetophenone ; p-tertio-butylacetophenone ; 2-acetylpyridine ; p-cyanoacetophenone ; phenyl benzyl cétone ; phenyl o-tolylmethyl cétone ; phenyl m-tolylmethyl cétone ; phenyl p-tolylmethyl cétone ; 2-butanone ; 2-pentanone ; 2-hexanone ; 2-heptanone ; 2-octanone ; cyclohexyl methyl

cetone ; cyclohexyl benzyl ketone ; 2-chloroacetophenone ; 2-bromoacetophenone ; 2-bromo-3'-chloroacetophenone ; 2-chloro-3'-chloroacetophenone ; 2-bromo-3'-bromoacetophenone ; 2-bromo-3'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-3'-methylacetophenone ;  
5 2-bromo-3'-ethylacetophenone ; 2-bromo-3'-propylacetophenone ; 2-bromo-3'-propoxyacetophenone ; 2-bromo-3'-butoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-chloroacetophenone ; 2-bromo-4'-bromoacetophenone ; 2-bromo-4'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-4'-methylacetophenone ; 2-bromo-4'-ethylacetophenone ;  
10 2-bromo-4'-propylacetophenone ; 2-bromo-4'-butylacetophenone ; 2-bromo-4'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-propoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-butoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-chloroacetophenone ; 2-bromo-2'-bromoacetophenone ; 2-bromo-2'-fluoroacetophenone  
15 ; 2-bromo-2'-methylacetophenone ; 2-bromo-2'-ethylacetophenone ; 2-bromo-2'-propylacetophenone ; 2-bromo-2'-butylacetophenone ; 2-bromo-2'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-propoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-butoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-fluoro-3'-methoxyacetophenone ;  
20 2-bromo-3'-methoxy-2'-methylacetophenone ; 2-bromo-2',3'-dimethoxyacetophenone ; 2-bromo-2'-ethoxy-3'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-2',3'-dichloroacetophenone ; 2-bromo-2'-bromo-3'-chloroacetophenone ; 2-bromo-3'-chloro-2'-fluoroacetophenone ; cyclopentenone ;  
25 1,3-cyclopentanedione ; cyclohexenone ; 4-cyclopent-1,3-dione ; 3-oxopyrrolidine ; 3-oxopiperidine ; 3-oxoquinuclidine ; 2-bromo-3'-chloro-2'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-3'-chloro-2'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-3'-chloro-2'-ethoxyacetophenone ;  
30 2-bromo-3'-bromo-4'-chloroacetophenone ; 2-bromo-2',4'-dibromoacetophenone ; 2-bromo-2'-bromo-4'-methylacetophenone ; 2-bromo-2'-bromo-4'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-chloro-2'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-2',4'-difluoroacetophenone ; 2-bromo-4'-chloro-2'-fluoroacetophenone ;  
35 2-bromo-2'-fluoro-4'-methylacetophenone ; 2-bromo-2'-fluoro-4'-methoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-ethoxy-2'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-4'-chloro-2'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-bromo-2'-ethoxyacetophenone ;

2-bromo-4'-fluoro-2'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-methyl-  
 2'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-4'-methoxy-2'-  
 ethoxyacetophenone ; 2-bromo-2',4'-diethoxyacetophenone ; 2-  
 5 bromo-4'-chloro-3'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-3'-ethoxy-4'-  
 methylacetophenone ; 2-bromo-3'-ethoxy-4'-methoxyacetophenone  
 ; 2-bromo-3',4'-diethoxyacetophenone ; 2-bromo-5'-bromo-3'-  
 chloroacetophenone ; 2-bromo-3',5'-dibromoacetophenone ; 2-  
 bromo-5'-bromo-3'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-5'-bromo-3'-  
 10 ethoxyacetophenone ; 2-bromo-3'-chloro-5'-ethoxyacetophenone  
 ; 2-bromo-3'-bromo-5'-ethoxyacetophenone ; 2-bromo-5'-ethoxy-  
 3'-fluoroacetophenone ; 2-bromo-5'-ethoxy-3'-methoxyacetophenone  
 ; 2-bromo-3',5'-dimethoxyacetophenone ; 2-bromo-3',5'-  
 15 diethoxyacetophenone ; 2-bromo-3',5'-dichloroacetophenone ;  
 2-bromo-3',5'-difluoroacetophenone ; 2-bromo-2',6'-  
 dichloroacetophenone ; 2-bromo-2',4',6'-trichloroacetophenone  
 ; 2-bromo-3',4',5'-trichloroacetophenone ; 4-bromoacetyl-2-  
 methylthiazole ; 4-bromoacetyl-2-trifluoromethylthiazole ; 1-  
 bromofluorenone.

20

Les hétéroaryles cétones sont particulièrement préférés, et en particulier les composés suivants : 1-(2-thienyl)-3-chloro-propanone ; 1-(2-furanyl)-3-chloro-ethanone ; 1-(2-furanyl)-3-bromo-ethanone.

25

Les alkyles cétones saturés ou insaturés éventuellement substitué(s) sont également parfaitement adaptés pour être réduits par le procédé de l'invention.

30

L'invention permet également la réduction des carbocycles cétones, saturés ou insaturés éventuellement substitué(s), et en particulier des alpha-tetralones.

35

Le procédé de réduction asymétrique des composés de formule (VI) s'effectue dans les conditions opératoires suivantes :

- les composés de formule (VI) sont additionnés, lentement, sous agitation, pendant une durée comprise entre 0,5- et 10 heures.

- la température est comprise entre 0°C et 75°C.
- la quantité de cétone prochirale est 10 à 1000 supérieure à celle de l'aminoo-alcool de formule (IV) mis en réaction.

5

10 Suivant un mode préféré de l'invention, la cétone utilisée est 1-(2-thienyl)-3-chloro-propanone et est ajouté en quantité de 100 fois supérieure par rapport au composé  $\alpha,\alpha$ -diphenylpyrrolidinemethanol optiquement actif, la réaction s'effectue à une température de 40°C pendant 1,5 heures.

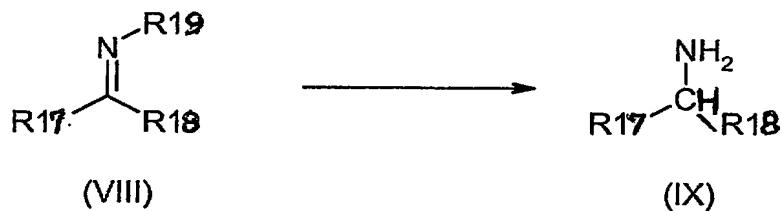
15 L'alcool optiquement actif de formule (VII) est isolé, par un traitement du milieu réactionnel, selon les méthodes

15 décrites dans la littérature et connues de l'homme du métier.

20 L'invention a également pour objet la mise en œuvre du complexe de formule (V) préparé *in situ*, pour réduire les

éthers d'oximes de formule générale (VIII) en amines

optiquement actives correspondants de formule générale (IX).



25 Les composés de formules (VIII) et (IX) sont définis comme suit :

R<sub>17</sub> et R<sub>18</sub> sont différents et la chiralité de l'amine secondaire obtenu, est définie par l'atome de carbone porteur de la fonction amine.

30

R<sub>17</sub> et R<sub>18</sub> sont inertes à la réduction et sont des radicaux organiques éventuellement substitués, peuvent ensemble former un cycle saturé ou non.

$R_{19}$  représente un alkoxy, un aryloxy, un arylalkoxy.

5 Le procédé de réduction asymétrique des composés de formule (VIII) s'effectue dans les mêmes conditions opératoires que précédemment.

10 L'amine optiquement active de formule (IX) est isolée, par un traitement du milieu réactionnel, selon les méthodes décrites dans la littérature et connues de l'homme du métier.

15 D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront dans les exemples qui suivent donnés à titre non limitatif.

15 Exemple 1

Préparation du complexe HCBS-BH3 in situ.

20 Dans un tétracol de 100 ml, sous azote, mettre 0,33 g de NaBH4 dans 5 ml de THF.

25 Additionner, sous agitation, 1,44 ml de diethylaniline (DEA) et 5 ml de THF à 20 °C.

Refroidir le milieu à 5°C et additionner au goutte à goutte le dimethylsulfate (Me2SO4) en 30 mn.

Maintenir le milieu réactionnel à 20 °C pendant 1 heure.

Ajouter 0,43 g de (R)-diphenylprolinol à 20°C.

Maintenir à 20 °C pendant 1 heure.

Réduction asymétrique.

30 Chauffer le milieu précédent à 40 °C.

Ajouter lentement 1,5 g de 3-chloro-1-(2-thienyl)-propanone en solution dans 5 ml de THF. La durée d'addition est de 1h30mn.

35 A la fin de l'introduction, refroidir le milieu à 10°C.

Hydrolyser avec 9 ml d'eau et laisser sous agitation pendant 1 heure à 20 °C.

Décanter.

Laver trois fois la phase organique avec de l'acide phosphorique (1,3 g dans 5 ml d'eau).

Laver la phase organique avec 5 ml d'eau.

5 Laver la phase organique avec 5 ml d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>.

Laver une dernière fois la phase organique avec 5 ml d'eau.

Sécher la phase organique sur du MgSO<sub>4</sub> puis concentrer sous vide à sec.

10

On obtient une huile orange.

Rdt : Quantitatif

Excès énantiomérique : 93.8%

Pureté chimique : 98 %

## REVENDICATIONS

5 1. Procédé de préparation in situ de composés chiraux dérivés dérivés de complexes d'oxazaborolidine-borane, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

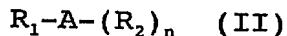
10 1) à une suspension de borohydrure de métal défini par la formule (I),



10 dans laquelle :

M représente notamment un ion sodium, potassium, lithium, zinc et de préférence un ion sodium, on additionne

15 a) une base de Lewis de formule générale (II) ci-dessous :



dans laquelle

20 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents représentent un alkyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué, un aryle éventuellement substitué, un alkyl aryle, un cycloalkyle en C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> ;

25 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble une chaîne alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, un carbocycle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, éventuellement substitué ;

n est égal à 1 ou 2 ;

25 et A représente un atome d'azote, d'oxygène, de soufre ou de phosphore.

30 b) un ester d'acide inorganique de formule générale (III) ci-dessous :



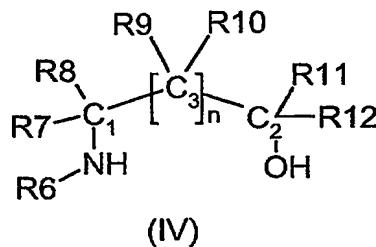
30 dans laquelle,

X représente un groupe sulfonyloxyester (-OS(O)2OR<sub>4</sub>) ; un sulfonate (-OS(O)R<sub>5</sub>) ; un sulfinate (-OS(O)OR<sub>5</sub>)

35 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont identiques ou différents et représentent un alkyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un atome d'halogène, un aryle, un hétérocycle, un hétéroaryl, un groupe alkoxy, un groupe alkylthio, un groupe alkyl aryle, un cycloalkyle en C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> ; ou

R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent ensemble une chaîne alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> ; un carbocycle en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, éventuellement substitué,

5 2) au produit obtenu à l'issue de l'étape 1 ci-dessus, on ajoute ou additionne un amino-alcool optiquement actif de formule générale(IV) ci-dessous :



10

dans laquelle,

R<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié inférieure en C<sub>1-8</sub>, de préférence un méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en C<sub>1-15</sub> de préférence un benzyle, un phénylethyle, un méthylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en C<sub>1-5</sub>, du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy ;

20 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène, des radicaux organiques tel qu'un groupement alkyle inférieure en C<sub>1-8</sub> notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupement aryle en C<sub>6-12</sub> notamment du type phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupement arylalkyle en C<sub>7-12</sub> notamment du type benzyle, phénylethyle, un méthylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitué par un alkyle en C<sub>1-5</sub> ou un tel que cités précédemment, à condition que R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> soient différents ;

30 R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, ou R<sub>7</sub> et R<sub>11</sub>, ou R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, ou R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub>, peuvent ensemble former un groupe alkylène inférieur en C<sub>3-6</sub>

optionnellement substitué, de préférence un groupe méthylene, diméthylène, triméthylène, tetraméthylène.

R<sub>8</sub>R<sub>9</sub> peuvent ensemble former un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique de préférence un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phényléneméthylène, o-phénylenediméthylène ;

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

C<sub>1</sub> ou C<sub>3</sub> représentent un atome de carbone asymétrique.

10

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit composé de formule (II) est un ether linéaire ou cyclique, de préférence le tetrahydrofurane ou le tetrahydropyrane ; une amine secondaire ou tertiaire, de préférence la N,N-diméthylamine, la N,N-diethylamine, l'aniline, la N,N-diéthylaniline, ou la N,N-éthyl-isopropylaniline ; un thioether linéaire ou cyclique, de préférence le diméthylsulfure ; un amino-ether, de préférence la morpholine ; une phosphine, de préférence la triphénylphosphine, et très préférentiellement le composé de formule (II) est la N,N-diéthylaniline (DEA).

3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que ledit composé de formule générale (III) est un dialkylsulfate, un acide sulfurique bis-aryloxyalkylester, un bisalkyloxysulfonyloxyalkane, un dioxathiolanedioxide, et très préférentiellement le dimethylsulfate (Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

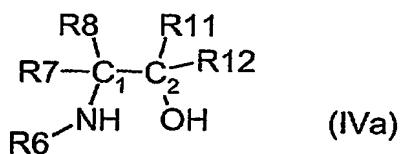
30 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les quantités de base de Lewis et d'ester inorganique sont comprises entre 1 et 2 équivalents par rapport au borohydrure métallique.

35 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la mise en contact des composés (I), (II) et (III) dans l'étape 1) s'effectue dans n'importe quel ordre, à une température comprise entre 0°C et

75°C et le milieu réactionnel ainsi obtenu est maintenu, sous agitation, à une température ambiante, pendant une durée comprise entre 0.5 et 4 heures.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les composés de formule IV, lorsque  $n$  est égal à zéro répondent plus particulièrement à la formule générale (IVa)

10



dans laquelle,

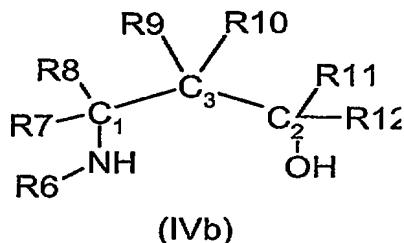
15 R<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié inférieure en C<sub>1-8</sub> et de préférence un méthyle, un éthyle, un groupe n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en C<sub>1-15</sub> comme par exemple, un benzyle, un phénylethyle, un méthylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en C<sub>1-5</sub> notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy :

25             $R_7$ ,  $R_8$  et  $R_{11}$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur en  $C_{1-8}$  notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupe aryle en  $C_{6-12}$  comme par exemple phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en  $C_{7-12}$ , de préférence un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitué à la condition que  $R_7$  et  $R_8$  soient différents :

35 R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> peuvent former ensemble un groupe alkylène en C<sub>1-6</sub> optionnellement substitué comme par exemples un méthylène, diméthylène, triméthylène, tétraméthylène :

5  $R_8$  et  $R_{11}$  peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique comme par exemple un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phenyleneméthylène, o-phenylenediméthylène et  $C_1$  représente un atome de carbone asymétrique.

10 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les composés de formule IV, lorsque  $n$  est égal à 1 répondent plus particulièrement à la formule générale (IVb)



15 dans laquelle,

20  $R_6$  est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié inférieure en  $C_{1-8}$  du type notamment méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en  $C_{1-15}$  comme par exemple, un benzyle, un phenylethyle, un 25 méthylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en  $C_{1-5}$  du type notamment méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy,

25  $R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$  et  $R_{12}$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieure en  $C_{1-8}$  notamment du type méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un 30 groupe aryle en  $C_{6-12}$  notamment phényle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en  $C_{7-12}$  notamment un benzyle, un phenylethyle, un méthylbenzyle, lesdits

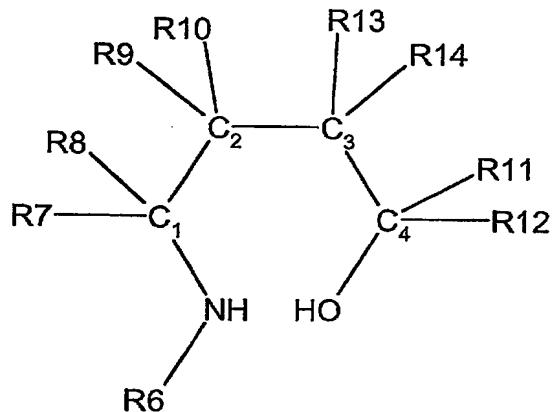
groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitué à la condition que R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> soient différents,

5 R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> peuvent former ensemble un groupe alkylène inférieur en C<sub>3-6</sub> optionnellement substitué et notamment un méthylène, diméthylène, triméthylène, tetraméthylène,

10 R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub> ou R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> ou R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique notamment un triméthylène, tetraméthylène, pentaméthylène, o-phenyleneméthylène, o-phenylenediméthylène et C<sub>1</sub> représente un atome de carbone asymétrique.

15 8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que ledit produit de formule (IVb) est le  $\beta,\beta$ -diphenyl-2-pyrrolidineethanol, le  $\beta,\beta$ -di(t-butyl)-2-piperidineethanol ou le 2-phenyl-4-hydroxypiperidine.

20 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les composés de formule IV, lorsque n est égal à 2 répondent plus particulièrement à la formule générale (IVc) :



(IVc)

25 dans laquelle,

R<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C<sub>1-8</sub> et notamment un groupe méthyle, ethyle, n-

5 propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle ou un groupe arylalkyle en C<sub>1-15</sub> et notamment un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle, qui peut être éventuellement substitué par un alkoxy ou un alkyle en C<sub>1-5</sub> et notamment un groupe méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyl, n-butyle, sec-butyle, tertio-butyle, pentyle, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy ;

10 5 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> et R<sub>14</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieure en C<sub>1-8</sub> et notamment un groupe méthyle, ethyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec.-butyle, tert.-butyle, pentyle, un groupe aryle en C<sub>6-12</sub> et notamment un groupe phenyle, 1-naphthyle, 2-naphthyle, ou un groupe arylalkyle en C<sub>7-12</sub> comme par exemple, un benzyle, un phenylethyle, un methylbenzyle, lesdits groupements aryle ou arylalkyle pouvant être substitués par un alkyle en C<sub>1-5</sub> ou un tel que cités précédemment, à condition que R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> soient différents ;

20 15 R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> peuvent former ensemble un groupe alkylène inférieur en C<sub>3-6</sub> optionnellement substitué et notamment un groupe un méthylène, diméthylène, triméthylène, tétraméthylène ;

25 20 R<sub>9</sub> et R<sub>8</sub> peuvent former ensemble un groupe alkylène optionnellement substitué ou fusionné avec un cycle benzénique comme par exemple un triméthylène, tétraméthylène, pentaméthylène, o-phenyleneméthylène, o-phenylenediméthylène.

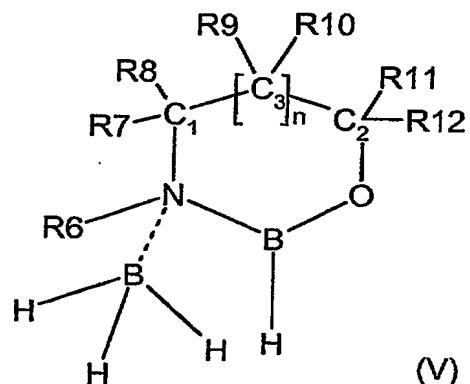
30 25 30 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité du composé de formule (IV) mise en réaction est comprise entre 0,005 et 0,2 équivalent par rapport au borohydrure métallique.

35 30 35 11. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le composé de formule (IV) est le  $\alpha,\alpha$ -diphenylpyrrolidineméthanol optiquement actif.

12. Procédé de synthèse in situ d'alcools chiraux ou de synthèse d'amines chirales, caractérisé en ce qu'il comprend

la préparation in situ du complexe selon l'une quelconque des revendication 1 à 12 puis l'introduction de cétones et/ou d'étheroxymes en vue de leur réduction.

5 13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en  
ce que ledit complexe est un composé chiral de formule  
générale (V),



10

dans laquelle,

$R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$  et  $n$  ont les mêmes définitions que dans la formule (IV).

15           14. Procédé selon l'une quelconque des revendications  
12 ou 13, caractérisé en ce que lesdites cétones répondent à  
la formule générale (VI) ci-dessous et sont réduites en  
alcools optiquement actifs de formule générale (VII) ci-  
dessous :

20



25 où  $R_{15}$  et  $R_{16}$  sont différents,  $R_{15}$  et  $R_{16}$  sont inertes à la réduction, sont des radicaux organiques éventuellement substitués et peuvent ensemble former un cycle saturé ou non.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisé en ce que la réduction asymétrique des composés de formule (VI) s'effectue dans les conditions opératoires suivantes :

5 - les composés de formule (VI) sont additionnés, lentement, sous agitation, pendant une durée comprise entre 0,5 et 10 heures.

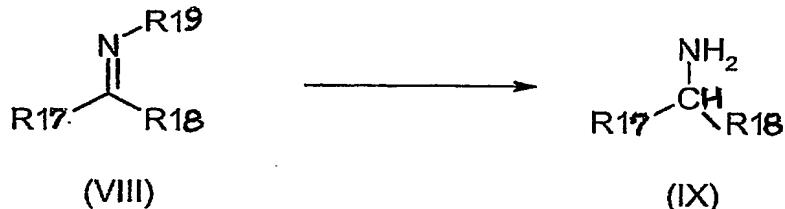
10 - la température est comprise entre 0°C et 75°C.

15 - la quantité de cétone prochirale est 10 à 1000 supérieure à celle de l'amino-alcool de formule (IV) mis en réaction.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que le composé de formule (VI) est le 1-(2-thienyl)-3-chloro-propanone et est ajouté en quantité de 100 fois supérieure par rapport au composé  $\alpha, \alpha$ -diphenylpyrrolidinemethanol optiquement actif.

20 17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 16, caractérisé en ce que le complexe de formule (V) préparé *in situ*, est utilisé pour réduire les éthers d'oximes de formule générale (VIII) en amines optiquement actives correspondants de formule générale (IX)

25



où

30 R<sub>17</sub> et R<sub>18</sub> sont différents et la chiralité de l'amine secondaire obtenu, est définie par l'atome de carbone porteur de la fonction amine ;

R<sub>17</sub> et R<sub>18</sub> sont inertes à la réduction et sont des radicaux organiques indépendamment substitués par quel groupement, peuvent ensemble former un cycle saturé ou non ;

R<sub>19</sub> représente un alkoxy, un aryloxy, un arylalkoxy.



**PCT/FR2004/002573**

